

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

В. А. Воловникова ¹, А. Д. Котрова ¹, К. А. Иванова ¹,
Е. И. Ермоленко ^{1,2}, А. Н. Шишкин ¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

² Институт экспериментальной медицины
Россия, 197376 г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

✉ Воловникова Виктория Александровна – vict.volovnikova@yandex.ru

Ожирение является глобальной эпидемией современности и имеет серьезные последствия для здоровья, так как является важнейшим фактором риска развития таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемии, атеросклероз и его осложнения. Изучение факторов риска, патогенетических механизмов, а также поиск новых методов лечения и профилактики данной патологии является актуальной задачей современной медицины. На сегодняшний день известно, что определенную роль в развитии ожирения и ряда метаболических расстройств играют состав и функция микробиоты кишечника. Одним из направлений профилактики раннего возникновения и развития ассоциированных с ожирением заболеваний может быть поддержание нормального состава и коррекция нарушений экосистемы кишечника. В данном обзоре рассмотрены известные на сегодняшний день взаимосвязи изменений состава кишечной микробиоты и ожирения, проанализированы исследования, проведенные с целью оценки состава микробиома кишечника взрослого человека при ожирении. Представлены имеющиеся на сегодняшний день данные по коррекции избыточной массы и ожирения путем воздействия на состав кишечной микробиоты.

Ключевые слова: ожирение, кишечная микробиота, пребиотики, пробиотики, бариатрическая хирургия, трансплантация фекальной микробиоты.

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN THE DEVELOPMENT OF OBESITY

V. A. Volovnikova ¹, A. D. Kotrova ¹, K. A. Ivanova ¹,
E. I. Ermolenko ^{1,2}, A. N. Shishkin ¹

¹ Saint Petersburg State University
7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine
12 Akademika Pavlova St., 197376 Saint Petersburg, Russia

✉ Volovnikova Viktoria – vict.volovnikova@yandex.ru

Obesity is a global epidemic of modern times and has serious health consequences, as it is a major risk factor for the development of chronic diseases such as hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, atherosclerosis and its complications. The study of risk factors, pathogenetic mechanisms, as well as the search for new methods of treatment and prevention of this pathology is an important task of modern medicine. Today it is known that the composition and function of the intestinal microbiota play a certain role in the development of obesity and a number of metabolic disorders. One of the areas of prevention of early onset and development of these diseases may be the maintenance of a normal composition and correction of disorders of the intestinal ecosystem. In this review, the currently known interrelationships of changes in the composition of the intestinal microbiota and obesity are reviewed, and studies have been analyzed to assess the composition of the adult intestinal microbiota in obesity. The presently available data on the correction of overweight and obesity by exposing the composition of the intestinal microbiota are presented.

Keywords: obesity, gut microbiota, prebiotics, probiotics, bariatric surgery, fecal microbiota transplantation.

Введение. Эскалация эпидемии избыточного веса и ожирения в настоящее время является серьезной проблемой во всем мире. Число пациентов с ожирением за последние годы выросло почти на 30-50% как среди взрослых, так и среди детей [1, 2].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2035 году 39% людей в современном обществе будут страдать от ожирения [3]. Как известно, избыточная масса тела и ожирение являются одними из главных модифицируемых факторов риска развития таких хронических заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемии, атеросклероз и его осложнения, являющихся основной причиной смертности.

Это определяет необходимость изучения проблемы избыточного веса и разработки новых подходов в области профилактики и коррекции данной патологии.

Исследования последних десятилетий выявили корреляцию между особенностями пищевого поведения, продуктами питания и составом кишечной микробиоты (КМ) и метаболизмом организма, неразрывно связанные с функционированием пищеварительной, сердечно-сосудистой систем. Обсуждается роль КМ в патогенезе метаболических нарушений на уровне всего организма, в формировании и выраженности инсулинорезистентности (ИР) и хронического системного воспаления [4-9], а также в модифицировании риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ). Считается, что состав КМ может быть новым фактором риска ССЗ [10,11]. Недавние исследования на людях и животных подтвердили влияние состава интестинальной микробиоты на развитие ожирения [12, 13].

Под термином «микробиота» подразумевается «полный набор микробов (бактерий, грибов и вирусов, других

микроорганизмов), которые естественным образом существуют в определенной биологической нише» [14-16].

Микробы, колонизирующие кишечник человека, составляют комплексную экосистему. Существуют доказательства, подтверждающие их большое разнообразие в желудочно-кишечном тракте, по некоторым оценкам от 500 до 1000 видов [17]. Каждый индивид обладает уникальным набором микроорганизмов [18], который сильно зависит от ряда факторов: этническая принадлежность, возраст, окружающая среда, диета [19, 20].

Среди всего разнообразия микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека, выделяют 7 типов: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria*, *Verrucobacteria*, *Fusobacteria*. Филумы *Firmicutes* и *Bacteroidetes* отличаются наибольшим видовым разнообразием и составляют 90% от общего числа всех представителей кишечной микробиоты [21-23].

Кишечный эпителий ежеминутно подвергается воздействию большого количества пищевых и бактериальных антигенов. КМ вместе с эпителием кишечника и кишечной лимфоидной тканью являются важными компонентами системы иммунной защиты от чужеродных антигенов и патогенов и участвуют в регуляции гомеостаза и здоровья макроорганизма [24-26].

КМ рассматривается как эндокринный орган, оказывающий влияние на циркулирующие сигнальные молекулы внутри макроорганизма [27]. При нарушении состава КМ происходит избыточное образование и поступление в кровоток эндотоксина, триметиламинооксида (ТМАО), представляющего собой липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Точный механизм влияния ТМАО на здоровье остаётся невыясненным, но уровень содержания триметиламинооксида в крови и плазме крови считается важным маркером для определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что увеличение содержания ТМАО приводит к целому ряду межклеточных взаимодействий и биохимических превращений, стимулируя развитие синдрома системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии [28], гиперинсулинизма, служащими основой для прогрессирования метаболического синдрома [29, 30]. Имеются данные, подтверждающие связь продуктов метаболизма интестинальных бактерий (ТМАО, короткоцепочечных желчных кислот) с развитием хронической болезни почек [31, 32], артериальной гипертензии [33, 34], ожирения [35]. Предполагается, что наличие СД 2 типа также связано с нарушением регуляции иммунной системы и опосредовано частично составом КМ, ее функционированием, продукцией и эффектами продуцируемых микробиотой молекул [36].

Регуляция состава КМ осуществляется посредством огромного количества факторов, таких как генетические особенности и иммунный ответ макроорганизма [37, 38], способ родоразрешения [39], инфекции [40], питание [41, 42], применение антибиотиков и других лекарственных препаратов, факторы окружающей среды [43], в т.ч. внешняя микробная среда [44, 45].

Изменение состава кишечной микробиоты при ожирении. Ожирение является сложным состоянием, и его причина обычно связана с комплексным взаимодействием генетики и факторов окружающей среды. Исследования последних лет подтвердили, что генетическая предрасположенность оказывает относительно небольшое влияние на

развитие ожирения по сравнению с внешними факторами, такими как питание, образ жизни и физическая активность [46, 47]. Установлено, что один и тот же режим питания и количество физических нагрузок у разных людей по-разному влияет на массу тела. Многие пациенты страдают ожирением, несмотря на относительно небольшое потребление пищи. Это объясняется индивидуальными различиями энергообмена и, возможно, различной метаболической активностью микробиома человека, в том числе различным составом КМ, определённые характеристики которого могут предрасполагать к ожирению [48]. Предполагается, что именно КМ является связующим звеном между генетической предрасположенностью и окружающей средой при ожирении.

Первые данные, свидетельствующие о роли КМ в развитии ожирения, были получены Gordon и соавт. и подтверждены в последующих исследованиях Backhed F. и соавт. [49] и Ley R. E. и соавт. [50, 51]. На модели алиментарного ожирения для мышей была продемонстрирована резистентность к ожирению особей со стерильным желудочно-кишечным трактом. Кроме того, в ряде экспериментов, показано, что у исходно стерильных особей после трансплантации фекальной/кишечной микробиоты от мышей или людей с ожирением, развивалось ожирение [35, 52]. Также имеются данные, подтверждающие, что инокуляция микробной флоры от худых особей может препятствовать развитию ожирения, как на здоровой диете, так и на диете с высоким содержанием жиров [53, 54].

Существуют доказательства того, что к развитию ожирения приводит нарушение состава КМ, в частности, изменение соотношения бактериоидов и фирмикутов [55, 56]. В других исследованиях были получены данные об ассоциированном с ожирением увеличении числа актинобактерий при снижении числа бактериоидов и неизменном количестве фирмикутов [57]. В образцах кала беременных женщин, страдающих ожирением, и детей с избыточной массой тела было обнаружено избыточное содержание *Staphylococcus aureus* и бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (протеобактерии) [58, 59]. Fei N. и Zhao L. описали значительный рост числа бактерий рода *Enterobacter* (протеобактерии) у китайцев с ожирением, гипертензией и гипергликемией. При этом в дальнейшем среди похудевших на фоне 23-недельной диеты в рамках исследования отмечалось значительное снижение числа бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [60].

Недавно опубликованное исследование Liu R. и соавт., продемонстрировало значительное снижение у лиц с ожирением содержания *Bacteroides thetaiotaomicron*, ферментирующего глутамат, и повышение концентрации последнего в сыворотке [61].

В экспериментальном исследовании Turnbaugh P. J. и соавт., [35] у генетически предрасположенных к ожирению лептин-дефицитных мышей были обнаружены особенности гено типа микробиоты, в частности, выявлены гены, кодирующие ферменты, расщепляющие неперевариваемые полисахариды. Авторы наблюдали увеличение продуктов этой ферментации (ацетата и бутирата) в кишечнике и уменьшение потерь калорий с калом у мышей с ожирением. Пересадка микрофлоры от мышей, страдающих ожирением, к обычным гнотобионтам приводила к большей экстракции калорий из пищи, чем у таких же животных, колонизированных микробиотой от обычных, особей с нормальной массой тела. Через 2 недели у первых наблюдалась отчетливая тенденция к более быстрой динамике веса и нако-

плению жировой ткани (47% против 27%). При равном количестве корма различие в поступлении калорий составило 2% калоража. Эти данные еще раз подтверждают участие КМ в энергетическом обмене и значение микробной составляющей в общем патогенезе ожирения.

Интересным и не мало важным является тот факт, что ожирению подвержены взрослые люди, получавшие антибактериальную терапию в детском возрасте [62-64]. Предполагается, что это может быть связано с антибиотикоиндуцированным снижением количества бифидобактерий и бактероидов в неонатальном периоде [65].

КМ как мишень терапевтического воздействия при ожирении. Накопленные знания о роли интестинальной микробиоты позволили высказать предположение, что терапевтические стратегии, направленные на защиту кишечного барьера и элиминацию кишечной бактериальной транслокации, могут снижать и даже предупреждать различные патологические состояния.

Считается, что КМ может быть потенциальной терапевтической мишенью в лечении и профилактике ожирения [66].

На сегодняшний день активно изучается и применяется большое количество разнообразных методов лечения, основанных на модуляции КМ: диета, использование пре- и пробиотиков, синбиотиков, пищевых добавок, антибиотиков, хирургического вмешательства и трансплантации фекальной микробиоты [67].

Предполагается, что пробиотические добавки могут изменять КМ за счет снижения проницаемости кишечника, уменьшения воспалительного процесса и модуляции обмена веществ, создавая условия для снижения веса [68]. Показано, что назначение пробиотиков и пребиотиков может привести к снижению массы тела, нормализации липидного профиля и нормализации углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом [69]. Введение в рацион пищевых добавок, содержащих микроорганизмы таких родов как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* и *Enterococcus*, могут сыграть роль в профилактике или лечении ожирения [70]. Неперевариваемые в верхних отделах кишечника пищевые углеводы способны улучшать рост и функции полезных представителей кишечной микробиоты [71, 72]. Увеличение потребления клетчатки с помощью специальных пребиотиков может стимулировать гормоны сытости и улучшить контроль аппетита, что может помочь в контроле веса тела [73].

Представленные данные исследований на животных и клинических испытаний на людях свидетельствуют о потенциальном благоприятном воздействии пребиотиков и различных пробиотических штаммов на физические, биохимические и метаболические параметры, связанные с ожирением [74].

Тем не менее, имеющиеся данные очень противоречивы, отсутствуют представления о долгосрочных эффектах [75, 76]. Проведенный Varendols E. анализ опубликованных на 2016 г. рандомизированных клинических исследований показал, что применение пребиотиков способствует снижению уровня тощачковой глюкозы, улучшению липидного профиля и повышению чувствительности к инсулину, снижению уровня маркеров воспаления, но при этом не оказывает значимого влияния на массу тела [77].

Аналогичные данные были получены в 2019 г. при проведении анализа девятнадцати рандомизированных исследований (28 публикаций, 1412 участников), который подтвердил, что пищевые добавки с пробиотиками или

синбиотиками оказывают небольшое влияние на уменьшение окружности талии, но не влияют на массу тела или индекс массы тела. При этом авторы отметили, что качество доказательной базы в приведенных исследованиях варьирует от низкого до умеренного [78].

В то же время, необходимо учитывать, что биоэквивалентность применения про- и пребиотических препаратов между экспериментальными моделями на животных и людях, между различными группами населения и индивидуумами отсутствует. Также немаловажное значение имеют факты пробиотической токсичности и способность плохо изученных коммерческих пробиотических штаммов вызывать бактериемию, особенно у лиц с иммунодефицитными состояниями [79]. Таким образом, имеющиеся результаты не позволяют сделать окончательные выводы. Необходимы крупномасштабные испытания, которые могут помочь лучше информировать клиническую практику. Более глубокие знания о механизмах действия пре/пробиотиков, в сочетании с адекватными, рандомизированными контролируемые исследованиями, будут способствовать разработке персонализированных стратегий их применения в клинической практике [80].

Одним из эффективных методов лечения ожирения является бариатрическая хирургия. Учитывая взаимосвязь между микробиотой кишечника и метаболическим здоровьем человека, растет интерес к пониманию изменений, которые происходят в кишечной микробиоте после бариатрической операции, и роли этих изменений в снижении массы тела и улучшении метаболического профиля. На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, подтверждающих изменения КМ после бариатрических операций. Имеются данные, свидетельствующие о том, что бариатрическая хирургия изменяет экспрессию некоторых генов, участвующих в метаболических процессах, что вызывает изменения в составе микробиоты кишечника и способствует снижению массы тела [81-86]. На животных моделях было показано, что после желудочного шунтирования происходит быстрое и продолжительное увеличение количества *Gammaproteobacteria* (*Escherichia*) и *Verrucomicrobia* (*Akkermansia*) [85].

Liu R. и соавт., наблюдали повышение содержания *Bacteroides thetaiotaomicron* и снижение концентрации глутамата в сыворотке у людей с ожирением после бариатрической хирургии [61]. В работе Palleja A. и соавт. было также продемонстрировано, что у пациентов, перенесших бариатрическую операцию, происходило изменение микробного состава и изменялась относительная численность более 30 видов микроорганизмов, представляющих интестинальную микробиоту. Эти изменения сопровождались снижением веса и улучшением метаболического профиля [86].

Таким образом, можно предположить, что вмешательство в процесс снижения веса с помощью бариатрической хирургии в какой-то мере преобразует связанные с ожирением микробные и метаболические изменения.

Еще одним интересным и сравнительно новым аспектом в лечении некоторых заболеваний и в т. ч. ожирения является трансплантация фекальной микробиоты (FMT). Сообщается об успешном применении данной методики при лечении колита, ассоциированного с *Clostridium difficile*, воспалительных заболеваний кишечника, особенно язвенного колита, и других расстройств, таких как хронический диверсионный колит, рефрактерный синдром раздраженного кишечника и печеночная энцефалопатия [87-91].

Есть также доказательства того, что FMT может быть эффективной при лечении ожирения. Как уже упоминалось выше, на животных моделях было продемонстрировано модифицирующее влияние FMT на массу тела [35, 53, 54]. Недавно проведенные эксперименты по трансплантации фекальной микробиоты от взрослых пар самок, дискордантных по ожирению, стерильным особям, продемонстрировали, что увеличение общей массы тела и жира, а также связанные с ожирением метаболические фенотипы были передаваемыми [54].

Тем не менее, исследований по FMT у людей с ожирением недостаточно. Vrieze A. и соавт. в небольшом исследовании изучали влияние введения кишечной микробиоты от худых доноров мужчинам с метаболическим синдромом на состав микробиоты реципиентов и метаболизм глюкозы [92]. Через шесть недель после введения микробиоты от худых доноров увеличивалось количество микроорганизмов, вырабатывающих бутират, и повышалась чувствительность реципиентов к инсулину. Alang N. и соавт. опубликовали описание случая развития ожирения у женщины после трансплантации фекальной микробиоты от ее дочери, имеющей избыточную массу тела (показанием для проведения FMT была инфекция, вызванная *Clostridium difficile*) [93]. Не смотря на то, что по-прежнему остается много нерешенных вопросов относительно FMT, включая отбор и скрининг доноров, стандартизированные протоколы, дол-

госрочную безопасность и нормативные вопросы, изучение возможностей применения трансплантации микробиоты для лечения пациентов с ожирением продолжается [94].

Заключение. На сегодняшний день имеются многочисленные доказательства, связывающие нарушение состава КМ с различными внекишечными заболеваниями. Однако, механизмы, обуславливающие их развитие, остаются малоизученными.

Результаты представленных исследований подчеркивают неоднозначность изменений типового состава КМ при ожирении, что затрудняет оценку вклада целых типов бактерий в накоплении жира и заставляет задуматься о роли именно отдельных видов и их метаболитов, либо о необходимости дальнейших исследований типового состава микробиоты кишечника. Вполне вероятно, что влияние кишечного микробиома на ожирение намного сложнее, чем просто дисбаланс в пропорции этих типов бактерий.

Необходимы дальнейшие исследования для уточнения сложных взаимоотношений между интестинальной микробиотой и организмом человека и разработки терапевтических стратегий, ориентированных на кишечную микробиоту (диета и трансплантация фекальной микробиоты), как перспективных методов метаболической терапии, которые могут помочь пациентам корректировать и поддерживать здоровый вес на протяжении всей жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, et al. *Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases*. Clin. Nutr. **2017**;36:917-938. Doi: 10.1016/j.clnu.2016.11.007.
2. Engin A. *The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome*. Adv. Exp. Med. Biol. **2017**;960:1-17. Doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
3. World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: **2000**.
4. Шендеров Б.А. *Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований* // Вестник Российской Академии медицинских наук. **2005**. № 12. С. 13-17. [SHenderov BA. *Medicinskaya mikrobnyaya ekologiya: nekotorye itogi i perspektivy issledovanij*. Annals of the Russian academy of medical sciences. **2005**;12:13-17. (In Russ).]
5. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. *Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции* // Гастроэнтерология (Прил.). **2006**. № 02. С. 4-17. [Ardatskaya MD, Minushkin ON. *Sovremennye principy diagnostiki i farmakologicheskoy korrekcii*. Consilium Medicum. Gastroenterologiya. (Suppl.) 2006;02:4-17. (In Russ).]
6. Гриневич В.Б., Захарченко М.М. *Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений* // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. **2003**. № 3. С. 13–20. [Grinevich VB, Zaharchenko MM. *Sovremennye predstavleniya o znachenii kishhechnogo mikrobiocenoza cheloveka i sposoby korrekcii ego narushenij*. Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti. **2003**;3:13-20. (In Russ).]
7. Cani PD, Delzenne NM. *The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease*. Curr Pharm Des. **2009**;15(13):1546-58.
8. Tilg H, Moschen AR, Kaser A. *Obesity and the microbiota*. Gastroenterology. **2009**;136(5):1476-83. Doi: 10.1053/j.gastro.2009.03.030.
9. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho Filho MA, Saad MJ. *Translational research into gut microbiota: new horizons on obesity treatment: updated 2014*. Arch Endocrinol Metab. **2015**;59(2):154-60. Doi: 10.1590/2359-3997000000029.
10. Ascher S, Reinhardt C. *The gut microbiota: An emerging risk factor for cardiovascular and cerebrovascular disease*. Eur J Immunol. **2018**;48(4):564-575. Doi: 10.1002/eji.201646879.
11. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, Schenone AL, et al. *Association Between Small Intestinal Bacterial Overgrowth by Glucose Breath Test and Coronary Artery Disease*. Dig Dis Sci. **2018**;63(2):412-421. Doi: 10.1007/s10620-017-4828-z.
12. Kasselmann LJ, Vernice NA, DeLeon J, Reiss AB. *The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity*. Atherosclerosis. **2018**;271:203-213. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036.
13. Cerdó T, Ruiz A, Acuña I, Jáuregui R, et al. *Gut microbial functional maturation and succession during human early life*. Environ Microbiol. **2018**;20(6):2160-2177. Doi: 10.1111/1462-2920.14235.
14. Gilbert JA, Krajmalnik-Brown R, Porazinska DL, Weiss SJ, Knight R. *Toward effective probiotics for autism and other neurodevelopmental disorders*. Cell. **2013**;155(7):1446-8. Doi: 10.1016/j.cell.2013.11.035.
15. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Vilchez-Padial LM, Gil A. *Evidence of the Anti-Inflammatory Effects of Probiotics and Synbiotics in Intestinal Chronic Diseases*. Nutrients. **2017**;9(6):555. Doi: 10.3390/nu9060555.
16. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. *Immune-Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases*. Nutrients. **2018**;10(1):42. Doi: 10.3390/nu10010042.
17. Hugon P, Lagier JC, Colson P, et al. *Repertoire of human gut microbes*. Microb Pathog. **2017**;106:103-112. Doi: 10.1016/j.micpath.2016.06.020.
18. Callaway E. *Microbiome privacy risk*. Nature. 2015;521(7551):136. Doi: 10.1038/521136a.

19. Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, et al. *The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites*. J Allergy Clin Immunol. **2012**;129(5):1204-8. Doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010.
20. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. *Human gut microbiome viewed across age and geography*. Nature. **2012**;486(7402):222-7. Doi: 10.1038/nature11053.
21. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. *Host-bacterial mutualism in the human intestine*. Science. **2005**;307(5717):1915-20. Doi: 10.1126/science.1104816.
22. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, et al. *Diversity of the human intestinal microbial flora*. Science. **2005**;308(5728):1635-8. Doi: 10.1126/science.1110591.
23. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, et al. *Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core*. Environ Microbiol. **2009**;11(10):2574-84. Doi: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
24. Halloran K, Underwood MA. *Probiotic mechanisms of action*. Early Hum Dev. **2019**;Jun 4. Doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010.
25. Ghadimi D, Vrese Md, Heller KJ, Schrezenmeir J. *Effect of natural commensal-origin DNA on toll-like receptor 9 (TLR9) signaling cascade, chemokine IL-8 expression, and barrier integrity of polarized intestinal epithelial cells*. Inflamm Bowel Dis. **2010**;16(3):410-27. Doi: 10.1002/ibd.21057.
26. Artis D. *Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut*. Nat Rev Immunol. **2008**;8(6):411-20. Doi: 10.1038/nri2316.
27. Ahmadmehrabi S, Tang WHW. *Gut microbiome and its role in cardiovascular diseases*. Curr Opin Cardiol. **2017**;32(6):761-766. Doi: 10.1097/HCO.0000000000000445.
28. Gózd-Barszczewska A, Koziół-Montewka M, Barszczewski P, Młodzińska A, Humińska K. *Gut microbiome as a biomarker of cardiometabolic disorders*. Ann Agric Environ Med. **2017**;24(3):416-422. Doi: 10.26444/aaem/75456.
29. Яковлев М.Ю. *Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиол. человека*. **2003**. Т. 29. № 4. С. 476-485. [Yakovlev MY. *Elementy endotoksinovoy teorii fiziologii i patologii cheloveka*. Human Physiology. **2003**;4:476-485. (In Russ).]
30. Ковальчук Л.В. *Роль TOLL-подобных рецепторов и дефензинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. **2008**. № 1. С. 46-50. [Koval'chuk LV. *Rol' TOLL-podobnykh receptorov i defensinov v protivomikrobnoy zashchite urogenital'nogo trakta zhenshchin*. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. **2008**;1:46-50. (In Russ).]
31. Jovanovich A, Isakova T, Stubbs J. *Microbiome and Cardiovascular Disease in CKD*. Clin J Am Soc Nephrol. **2018**;May 9. Doi: 10.2215/CJN.12691117.
32. Meijers B, Jouret F, Evenepoel P. *Linking gut microbiota to cardiovascular disease and hypertension: Lessons from chronic kidney disease*. Pharmacol Res. **2018**;30(133):101-107. Doi: 10.1016/j.phrs.2018.04.023.
33. Yan Q, Gu Y, Li X, Yang W, et al. *Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension*. Front Cell Infect Microbiol. **2017**;24(7):381. Doi: 10.3389/fcimb.2017.00381.
34. Wu ZX, Li SF, Chen H, Song JX, et al. *The changes of gut microbiota after acute myocardial infarction in rats*. PLoS One. **2017**;12(7):e0180717. Doi: 10.1371/journal.pone.0180717.
35. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. Nature. **2006**;444(7122):1027-31. Doi: 10.1038/nature05414.
36. Sanchez-Alcoholado L, Castellano-Castillo D, Jordán-Martínez L, Moreno-Indias I, et al. *Role of Gut Microbiota on Cardio-Metabolic Parameters and Immunity in Coronary Artery Disease Patients with and without Type-2 Diabetes Mellitus*. Front Microbiol. **2017**;8:1936. Doi: 10.3389/fmicb.2017.01936.
37. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. *Human genetics shape the gut microbiome*. Cell. **2014**;159:789-799. Doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
38. Wang S, Charbonnier LM, Noval Rivas M, Georgiev P, et al. *MyD88 Adaptor-Dependent Microbial Sensing by Regulatory T Cells Promotes Mucosal Tolerance and Enforces Commensalism*. Immunity. **2015**;43:289-303. Doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.014.
39. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, et al. *Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life*. Cell Host Microbe. **2015**;17:690-703. Doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
40. Hsiao A, Ahmed AM, Subramanian S, Griffin NW, et al. *Members of the human gut microbiota involved in recovery from Vibrio cholerae infection*. Nature. **2014**;515:423-426. Doi: 10.1038/nature13738.
41. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, et al. *Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome*. Nature. **2014**;505:559-563. Doi: 10.1038/nature12820.
42. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. *Кишечная микробиота и ожирение. Патогенетические взаимосвязи и пути нормализации кишечной микрофлоры // Терапевтический архив*. **2016**. Т. 88. № 9. С. 135-142. [Drapkina OM, Korneeva ON. *Gut microbiota and obesity: Pathogenetic relationships and ways to normalize the intestinal microflora*. Ter Arkh. **2016**;88(9):135-142. (In Russ).] Doi: 10.17116/terarkh2016889135-142.
43. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, et al. *Population-level analysis of gut microbiome variation*. Science. **2016**;352:560-564. Doi: 10.1126/science.aad3503.
44. Plaza-Díaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. *Mechanisms of action of probiotics*. Adv. Nutr. **2019**;10:S49-S66. Doi: 10.1093/advances/nmy063.
45. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, et al. *Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota*. Nature. **2018**;555(7695):210-215. Doi: 10.1038/nature25973.
46. Huang T, Hu FB. *Gene-environment interactions and obesity: Recent developments and future directions*. BMC Med Genomics. **2015**;8(Suppl 1):S2. Doi: 10.1186/1755-8794-8-S1-S2.
47. Mustelin L, Silventoinen K, Pietiläinen K, Rissanen A, Kaprio J. *Physical activity reduces the influence of genetic effects on bmi and waist circumference: A study in young adult twins*. Int J Obes (Lond). **2009**;33(1):29-36. Doi: 10.1038/ijo.2008.258.
48. Корниенко Е.А. *Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты // Педиатр*. **2013**. № 3. С. 3-14. [Kornienko EA. *Contemporary Concepts Regarding Obesity – Intestinal Microbiota Relationship*. Pediatr (St.-Peterbg.). **2013**;3(3):3-14. (In Russ).]
49. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. *Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice*. Proceedings of the National Academy of Sciences. **2007**;104(3):979-984. Doi: 10.1073/pnas.0605374104.
50. Ruth E, Ley, Fredrik Backhed, Peter Turnbaugh, Catherine A, et al. *Obesity alters gut microbial ecology*. Proceedings of the National Academy of Sciences. **2005**;102(31):11070-11075. Doi: 10.1073/pnas.0504978102.
51. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. *Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity*. Nature. **2006**;444(7122):1022-3. Doi: 10.1038/4441022a.

52. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. *Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice*. Science. 2013;341(6150):1241214. Doi: 10.1126/science.1241214.
53. Ruan JW, Statt S, Huang CT, Tsai YT, Kuo CC, Chan HL, et al. *Dual-specificity phosphatase 6 deficiency regulates gut microbiome and transcriptome response against diet-induced obesity in mice*. Nat Microbiol. 2016;2:1622. Doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.220.
54. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. *Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice*. Science. 2013;341(6150):1241214. Doi: 10.1126/science.1241214.
55. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. *Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity*. Nature. 2006;444:1022-1023. Doi: 10.1038/4441022a.
56. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. *Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome*. Cell Host Microbe. 2008;3:213-223.
57. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, et al. *A core gut microbiome in obese and lean twins*. Nature. 2009;457(7228):480-4. Doi: 10.1038/nature07540.
58. Marko Kalliomäki, Maria Carmen Collado, Seppo Salminen, Erika Isolauri. *Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight*. Am J Clin Nutr. 2008;87(3):534-8. Doi: 10.1093/ajcn/87.3.534.
59. Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, Segura MT, et al. *Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women*. Br J Nutr. 2010;104(1):83-92. Doi: 10.1017/S0007114510000176.
60. Fei N, Zhao L. *An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice*. ISME J. 2013;7(4):880-4. Doi: 10.1038/ismej.2012.153.
61. Liu R, Hong J, Xu X, Feng Q, et al. *Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention*. Nat Med. 2017;23(7):859-868. Doi: 10.1038/nm.4358.
62. Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. *Infant antibiotic exposures and early-life body mass*. Int. J. Obes. 2013;37:16-23. Doi: 10.1038/ijo.2012.132.
63. Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sorensen TI, Jess T. *Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: The role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics*. Int. J. Obes. 2011;35:522-529. Doi: 10.1038/ijo.2011.27.
64. Yallapragada SG, Nash CB, Robinson DT. *Early-Life. Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults*. Pediatr. Ann. 2015;44:e265-e269 Doi: 10.3928/00904481-20151112-09.
65. Reinhardt C, Reigstad CS, Bäckhed F. *Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity*. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2009;48: 249-256.
66. Brown JM, Hazen SL. *Microbial modulation of cardiovascular disease*. Nat Rev Microbiol. 2018;16(3):171-181. Doi: 10.1038/nrmicro.2017.149.
67. John GK, Mullin GE. *The Gut Microbiome and Obesity*. Curr Oncol Rep. 2016;18(7):45. Doi: 10.1007/s11912-016-0528-7.
68. Cox AJ, West NP, Cripps AW. *Obesity, inflammation, and the gut microbiota*. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:207-215. Doi: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2.
69. He M, Shi B. *Gut microbiota as a potential target of metabolic syndrome: the role of probiotics and prebiotics*. Cell Biosci. 2017;7:54. Doi: 10.1186/s13578-017-0183-1.
70. Morelli L, Capurso L. *FAO/WHO guidelines on probiotics: 10 years later*. J. Clin. Gastroenterol. 2012;46:S1-S2. Doi: 10.1097/MCG.0b013e318269fdd5.
71. Huaman J-W, Mego M, Manichanh C, Cañellas N, et al. *Effects of prebiotics vs. a diet low in FODMAPs in patients with functional gut disorders*. Gastroenterology. 2018;155:1004-1007. Doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.045.
72. Gustaw W, Koziol J, Radzki W, Skrzypczak K, et al. *The effect of addition of selected milk protein preparations on the growth of Lactobacillus acidophilus and physicochemical properties of fermented milk*. Acta Sci Pol Technol Aliment. 2016;15(1):29-36. Doi: 10.17306/J.AFS.2016.1.3.
73. Parnell JA, Raman M, Rioux KP, Reimer RA. *The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance*. Liver Int. 2012;32:701-711. Doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02730.x.
74. Avolio E, Gualtieri P, Romano L, Pecorella C, et al. *Obesity and body composition in man and woman: associated diseases and new role of gut microbiota*. Curr Med Chem. 2019 Mar 25. Doi: 10.2174/0929867326666190326113607.
75. Müller TD, Clemmensen C, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH. *Anti-Obesity Therapy: from Rainbow Pills to Polyagonists*. Pharmacol Rev. 2018 ;70(4):712-746. Doi: 10.1124/pr.117.014803.
76. Yu LC, Wang JT, Wei SC, Ni YH. *Host-microbial interactions and regulation of intestinal epithelial barrier function: From physiology to pathology*. World J Gastrointest Pathophysiol. 2012;3(1):27-43. Doi: 10.4291/wjgp.v3.i1.27.
77. Barengolts E. *Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of obesity and prediabetes: review of randomized controlled trials*. Endocr Pract. 2016;22(10):1224-1234. Doi: 10.4158/EP151157.RA.
78. Suzumura EA, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, da Silva JT, et al. *Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials*. Nutr Rev. 2019 Mar 28. Doi: 10.1093/nutrit/nuz001.
79. Doron S, Snyderman DR. *Risk and safety of probiotics*. Clin Infect Dis. 2015;60 Suppl 2:S129-34. Doi: 10.1093/cid/civ085.
80. Cerdó T, García-Santos JA, G Bermúdez M, Campoy C. *The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity*. Nutrients. 2019;11(3). Doi: 10.3390/nu11030635.
81. Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Pinhel MAS, Nonino CB. *Bariatric Surgery and Precision Nutrition*. Nutrients. 2017;9:974. Doi: 10.3390/nu9090974.
82. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Sioka E, Chatedaki C, Zacharoulis D. *Impact of Bariatric Surgery on Metabolic and Gut Microbiota Profile: A Systematic Review and Meta-analysis*. Obes. Surg. 2017;27:1345-1357. Doi: 10.1007/s11695-017-2595-8.
83. Anhe FF, Varin TV, Schertzer JD, Marette A. *The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery*. Can. J. Diabetes. 2017;41:439-447. Doi: 10.1016/j.jcjd.2017.02.002.
84. Zheng S, Shi J, Wu X, Peng Z, Xin C, et al. *Presence of Torque teno sus virus 1 and 2 in porcine circovirus 3-positive pigs*. Transbound. Emerg. Dis. 2018;65:327-330. Doi: 10.1111/tbed.12792.
85. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM Jr, Machineni S, et al. *Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity*. Sci. Transl. Med. 2013;5:178ra141. Doi: 10.1126/scitransmed.3005687.

86. Palleja A, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. *Roux-en-Y gastric bypass surgery of morbidly obese patients induces swift and persistent changes of the individual gut microbiota*. Genome Med. **2016**;8:67. Doi: 10.1186/s13073-016-0312-1.
87. Choi HH, Cho YS. *Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives*. Clin Endosc. **2016**;49:257-265. Doi: 10.5946/ce.2015.117.
88. Gundling F, Tiller M, Agha A, Schepp W, Iesalnieks I. *Successful autologous fecal transplantation for chronic diversion colitis*. Tech Coloproctol. **2015**;19:51-52. Doi: 10.1007/s10151-014-1220-2.
89. Zoller V, Laguna AL, Prazeres Da Costa O, Buch T, et al. *Fecal microbiota transfer (FMT) in a patient with refractory irritable bowel syndrome*. Dtsch Med Wochenschr. **2015**;140:1232-1236. Doi: 10.1055/s-0041-103798.
90. Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, et al. *Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial*. Hepatology. **2017**;66:1727-1738. Doi: 10.1002/hep.29306.
91. Zhang F, Cui B, He X, et al. *Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization*. Protein Cell. **2018**;9:462-473. Doi: 10.1007/s13238-018-0541-8.
92. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. *Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome*. Gastroenterol. **2012**;143:913-916. Doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031.
93. Alang N, Kelly CR. *Weight gain after fecal microbiota transplantation*. Open Forum Infect Dis. **2015**;2. Doi: 10.1093/ofid/ofv004.
94. Gundling F, Roggenbrod S, Schleifer S, Sohn M, Schepp W. *Patient perception and approval of faecal microbiota transplantation (FMT) as an alternative treatment option for obesity*. Obes Sci Pract. **2019**;5(1):68-74. Doi: 10.1002/osp4.302.

Поступила в редакцию 12.05.2019